UNIVERSITÉ DE BORDEAUX II
Unités d'Enseignement et de Recherche
de Sciences médicales et pharmaceutiques

Année 1973 - Thèse N° 72

# Application de la Cinéscintigraphie cérébrale à l'étude de l'action thérapeutique de la Butalamine

Thèse pour le Doctorat en Médecine

présentée et soutenue publiquement
le Lundi 26 Mars 1973

par Daniel COUPRIE
né le 19 Novembre 1943 à AMBLEVILLE (Charente)

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

M. P. BLANQUET, Professeur . . . . . Président

M. R. QUILICHINI, Professeur . . . . . } Juges
M. H. CHOUSSAT, Professeur . . . . . }
M. A. SERISÉ, Professeur . . . . . }

Éditions Bergeret, 71, rue Leyteire - BORDEAUX
— Tél. 91.12.59 —

UNIVERSITE DE BORDEAUX II
Unités d'Enseignement et de Recherche
de Sciences médicales et pharmaceutiques

Année 1973 - Thèse N° 72

# Application de la Cinéscintigraphie cérébrale à l'étude de l'action thérapeutique de la Butalamine

Thèse pour le Doctorat en Médecine

présentée et soutenue publiquement

le Lundi 26 Mars 1973

par Daniel COUPRIE

né le 19 Novembre 1943 à AMBLEVILLE (Charente)

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

M. P. BLANQUET, Professeur . . . . . Président

M. R. QUILICHINI, Professeur . . . . . Juges

M. H. CHOUSSAT, Professeur . . . . . Juges

M. A. SERISÉ, Professeur . . . . . Juges

Éditions Bergeret, 71, rue Leyteire - BORDEAUX
— Tél. 91.12.59 —

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A MES PARENTS

*Avec toute mon affection.*

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547324_0027

Au Docteur J. BONOMO

Au Docteur N. SAFI

*Veuillez trouver ici l'expression de notre profonde gratitude.*

Nous tenons à remercier

les Laboratoires ARON

et particulièrement

Mademoiselle le Docteur Françoise ISNARD,

*pour l'aide précieuse qu'ils nous ont apportée.*

Nous tenons à remercier

les Laboratoires ARON

et particulièrement

Mademoiselle le Docteur Françoise ISNARD

*pour l'aide précieuse qu'ils nous ont apportée.*

A NOS JUGES

Monsieur le Professeur A. SERISE

*Professeur sans Chaire de Médecine préventive*
*et Santé publique, hygiène*
*Chevalier de la Légion d'Honneur*
*Médaille militaire*
*Croix de Guerre 1939-1945*
*Chevalier des Palmes académiques*
*Chevalier de la Santé publique*
*Officier de l'Ordre du Mérite*

Monsieur le Professeur H. CHOUSSAT

*Professeur de Pathologie médicale*
*Médecin des Hôpitaux, Chef de Service*
*Chevalier de la Légion d'Honneur*
*Officier des Palmes académiques*
*Médaille d'Honneur des Epidémies*
*Officier de l'Ordre national du Mérite*

Monsieur le Professeur R. QUILICHINI

*Professeur de Pharmacie galénique et Pharmacologie*
*Docteur ès Sciences*
*Docteur en Pharmacie*
*Officier des Palmes académiques*
*Chevalier de la Légion d'Honneur*

Hommage respectueux.

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur P. BLANQUET

*Professeur de Physique nucléaire appliquée*
*et Radiobiologie*
*Pharmacien*
*Biologiste des Hôpitaux*
*Docteur ès Sciences physiques*
*Chevalier de la Légion d'Honneur*
*Officier des Palmes académiques*
*Médaille de Vermeil du Service de Santé de la Marine*
*Visiting Professor de l'Université de Californie*
*Berkeley - U.S.A.*

Vous nous avez fait l'honneur de présider notre jury de thèse, veuillez accepter nos respectueux remerciements et trouver ici le témoignage de notre profonde reconnaissance.

# APPLICATION
# DE LA CINESCINTIGRAPHIE CEREBRALE
# A L'ETUDE DE L'ACTION
# THERAPEUTIQUE DE LA BUTALAMINE

*

# P L A N

- INTRODUCTION .

- ANATOMIE DU DISPOSITIF ARTERIEL CEREBRAL .

- HEMODYNAMIQUE CEREBRALE .

- PHYSIOPATHOLOGIE DU DEBIT SANGUIN CERE - BRAL .

- VISUALISATION RADIO-ISOTOPIQUE DE LA CIRCU- LATION CEREBRALE .

- LA BUTALAMINE .

- NOS OBSERVATIONS .

- CONCLUSIONS .

- BIBLIOGRAPHIE .

---

# I N T R O D U C T I O N

Résoudre un problème d'ordre vasculaire cérébral est une réalité à laquelle le praticien se trouve fréquemment confronté : qu'il s'agisse d'un accident brutal, hémorragie, ramollissement, qu'il s'agisse d'affections plus insidieuses où l'athérosclérose tient une place prépondérante. Malheureusement, dans un cas comme dans l'autre, l'examen clinique le plus minutieux et le plus attentif ne pourra qu'ébaucher le diagnostic. Devant de tels malades, le plus souvent âgés, fragilisés par de multiples affections intercurrentes, désirant avant tout ne pas nuire, il recherchera parmi les divers moyens paracliniques dont il dispose, le procédé le moins traumatisant possible, mais susceptible de lui fournir des renseignements propres à l'élaboration d'un diagnostic plus rigoureux.

Plus que tout autre organe, le cerveau est d'approche malaisée. Riche et différenciée, son anatomie se révèle d'une complexité sans égale ; sa physiologie sur quelques points demeure incertaine, pourtant, seule la parfaite maîtrise de cette discipline rendrait plus facile la compréhension de sa physiopathologie ; quant à son étude clinique, elle n'est possible que par une observation attentive de signes indirects d'interprétation souvent délicate.

Dès qu'il s'agit de cerner la lésion et son retentissement par des procédés paracliniques, on est frappé par le nombre de moyens d'investigation disponibles ; cette multiplicité même est la preuve de leur imperfection.

En ce qui concerne les médications qui se veulent actives sur le fonctionnement cérébral, la diversité des méthodes d'action supposées met en évidence l'insuffisance de leurs ressources. Dans cette pharmacopée, deux groupes se différencient :

- Les médications dont l'action possible ou réelle porte sur la cellule nerveuse proprement dite,

- Les médications à tropisme vasculaire dont l'effet paraît être d'augmenter le débit cérébral.

Bien sûr, le premier groupe pourra s'étudier surtout par l'analyse biochimique du comportement cellulaire cortical, mais l'autre groupe est d'une étude plus aisée, bien que l'augmentation du débit circulatoire ne soit pas automatiquement liée à l'amélioration des conditions de fonctionnement de la cellule cérébrale. Déjà, le bilan clinique permettait de reconnaître l'activité certaine de ces nouveaux médicaments, mais il restait indispensable de mettre à la disposition du praticien une méthode d'examen complémentaire, non traumatisante et répétible, susceptible non seulement de confirmer et de préciser son diagnostic, mais aussi de suivre qualitativement et quantitativement l'amélioration objective de l'état du malade. Les méthodes radio-isotopiques d'investigation, d'apparition récente, sont à même de répondre à cette demande en renseignant sur la dynamique et la morphologie cérébrale ; leurs résultats sont immédiatement interprétables et leur répétition ne saurait en rien affecter le malade.

Aussi, nous proposons-nous de les exposer et d'en dégager leur intérêt pratique dans l'étude d'un produit doué de propriétés vasorégulatrices et métaboliques, après un rappel anatomique, physiologique et physiopathologique de la vascularisation céphalique.

---

# ANATOMIE DU DISPOSITIF ARTERIEL CEREBRAL

Afin de comprendre la séméiologie des accidents vasculaires cérébraux, il est indispensable de connaître dans ses grandes lignes, l'anatomie du dispositif artériel cérébral.

Quatre grandes voies largement anastomosées entre elles, assurent l'irrigation du cerveau :

- d'une part, les deux carotides internes,
- d'autre part, les deux artères vertébrales.

## I - LE SYSTEME CAROTIDIEN .

### A / L'artère carotide interne .

Issue du tronc brachio-céphalique à droite, de l'aorte à gauche, la carotide commune donne naissance dans la région latérale du cou à l'artère carotide externe à destinée faciale et à l'artère carotide interne à destinée encéphalique. Cette dernière chemine d'abord sous le bord antérieur du muscle sterno-cleido-mastoïdien, ce qui la rend sur cette portion, accessible, puis pénètre dans le crâne, accomplit un trajet sinueux à l'intérieur

du rocher et dans le sinus caverneux dont elle perfore le toit pour se retrouver dans l'espace sous arachnoïdien et ainsi donner naissance à ses collatérales avant de se terminer en artères cérébrales antérieure et moyenne.

B / Les branches collatérales .

1) L'artère ophtalmique irrigue le globe oculaire.

2) L'artère communicante postérieure avec l'artère choroïdienne antérieure, assure l'irrigation du diencéphale. Elle se termine en s'abouchant dans l'artère cérébrale postérieure, branche du tronc basilaire et constitue ainsi la première anastomose entre système carotidien et système vertébro-basilaire.

C / Les artères cérébrales .

1) L'artère cérébrale antérieure, terminaison de l'artère carotide interne, se dirige vers la scissure inter-hémisphérique, abandonnant des perforantes pour le bras antérieur de la capsule interne et la tête du noyau caudé, et contourne le corps calleux.

Ses branches se répartissent sur les 2/3 de la face interne de l'hémisphère, dans la substance blanche sous-jacente et au niveau de la partie supérieure de la face externe.

Les deux cérébrales antérieures sont reliées par l'artère communicante antérieure.

2) L'artère cérébrale moyenne appelée également, sylvienne, se dirige vers la face externe de l'hémisphère abandonnant des perforantes pour le bras postérieur de la capsule interne, le noyau caudé, le putamen, le globe pâle, puis chemine dans la scissure de Sylvius donnant ainsi naissance à deux groupes de branches :

a- Les artères ascendantes pour l'hémisphère situé au-dessus de la scissure de Sylvius.

b- Le tronc temporo-pli-courbe pour la partie postérieure de la face externe.

D/ Les anastomoses du système carotidien .

L'artère carotide interne est anastomosée avec :

1- son homologue par la communicante antérieure,

2- l'artère carotide externe par des branches de l'artère ophtalmique,

3- le système vertébro-basilaire, comme nous l'avons vu précédemment, par l'artère communicante postérieure et par des anastomoses méningées.

## II- LE SYSTEME VERTEBRO - BASILAIRE .

### A/ L'artère vertébrale .

Issue de l'artère sous clavière, l'artère vertébrale chemine dans la région sus et rétropleurale, (donc se trouve ici d'accès facile) puis, s'enfonce dans un canal osseux, creusé dans les apophyses transverses des vertèbres cervicales. Elle réapparaît au niveau de l'axis, contourne l'atlas et atteint le trou occipital. Il faut noter le rapport étroit entre l'artère et les formations osseuses à ce niveau, par conséquent les possibilités de compression lors des mouvements de la tête.

Dans le crâne, l'artère vertébrale suit la face antérieure du bulbe jusqu'au sillon bulbo-protubérantiel où par fusion avec son homologue, elle donne le tronc basilaire.

B/ Les branches collatérales .

1- les artères radiculaires cervicales qui irriguent les racines des nerfs rachidiens,

2- les rameaux musculaires,

3- l'artère spinale antérieure irriguant la partie supérieure de la moelle cervicale,

4- les rameaux perforants pour le bulbe rachidien,

5- l'artère cérébelleuse inférieure qui irrigue la face latérale du bulbe et la face inférieure du cervelet.

C / Le tronc basilaire .

Issu comme nous l'avons vu, des 2 artères vertébrales, celui-ci chemine sur la face antérieure de la protubérance et se termine au niveau du sillon ponto-pédonculaire donnant naissance aux deux artères cérébrales postérieures.

L'artère cérébrale postérieure contourne le pédoncule cérébral et se dirige vers la face inférieure de l'hémisphère donnant dans ce trajet avec l'appui de l'artère communicante postérieure, des rameaux perforants pour le pédoncule cérébral, le diencéphale et le thalamus.

-Le tronc basilaire fournit quelques collatérales :

1- les artères perforantes pour la face antérieure de la protubérance,

2- l'artère cérébelleuse moyenne qui va donner l'artère auditive interne,

3- l'artère cérébelleuse supérieure vers la face supérieure du cervelet.

D/ Les anastomoses du système vertébro-basilaire.

Chaque artère vertébrale est anastomosée avec :

1- son homologue à plein canal.

Il s'agit véritablement d'un "couple vertébral".

2- l'artère carotide interne par l'artère communicante postérieure et des anastomoses méningées,

3- l'artère carotide externe par des rameaux musculaires des artères vertébrale et occipitale,

4- l'artère sous clavière homolatérale par des anastomoses musculaires avec des branches du tronc thyro-bicervico-scapulaire,

5- l'artère sous clavière controlatérale par l'artère vertébrale controlatérale.

## III- CONCLUSIONS.

-Ainsi chaque système étudié irrigue une portion bien déterminée du cerveau :

- le globe oculaire et les 2/3 antérieurs de l'hémisphère pour le système carotidien,

- la partie supérieure de la moelle cervicale, le tronc cérébral, le cervelet et le 1/3 postérieur des hémisphères pour le système vertébro-basilaire.

-On peut remarquer, aussi bien en ce qui concerne l'artère carotide interne que l'artère vertébrale,

le bien modeste trajet accessible à l'approche clinique et à l'abord chirurgical.

-Les anastomoses enfin, présentent une valeur fonctionnelle fort inégale :

- Si en cas d'occlusion de l'artère carotide interne, l'œil est à l'abri d'une ischémie par l'anastomose avec l'artère carotide externe, il n'en est pas de même pour le cerveau. Les anastomoses cortico-méningées ne peuvent éviter le ramollissement ; seules les artères communicantes constituant le polygone de Willis sont capables d'assurer une suppléance efficace.

- En cas d'occlusion d'une artère vertébrale, la suppléance est habituellement assurée par l'autre. Par contre, l'occlusion du tronc basilaire est plus ou moins compensée par les artères communicantes postérieures et les artères cérébelleuses.

---

# HEMODYNAMIQUE CEREBRALE

La circulation cérébrale assure normalement, écrit A. LASSEN, "une stabilité extraordinaire, une homéostase du milieu intérieur des cellules du cerveau".

## I - REGULATION PHYSIOLOGIQUE .

### A/ Le débit cérébral .

Il représente la quantité de sang qui traverse le cerveau pendant l'unité de temps. Mesuré par la méthode de KETY et SCHMIDT (1945), sa valeur moyenne oscille entre 50 et 55 ml par 100 g de cerveau et par minute.

(Nous reviendrons sur cette méthode dans le paragraphe consacré aux procédés d'investigation).

Ce n'est pas le débit viscéral le plus élevé, tant s'en faut ; en effet, d'après Ph. BARD (1956), le débit rénal est 8 fois supérieur, celui du myocarde une fois et demi supérieur, par contre, sa stabilité est remarquable, d'un individu à un autre et d'un instant à un autre chez le même individu.

B / Facteurs conditionnant ce débit.

Le débit sanguin cérébral se comporte comme la résultante de deux forces opposées : le gradient de pression de perfusion et la résistance vasculaire globale à l'écoulement du flot sanguin.

1°) Le gradient de pression :

Pendant la révolution cardiaque, la pression artérielle varie entre le chiffre maximum de la pression systolique et le chiffre minimum de la pression diastolique, aussi a-t-on tendance à se référer au chiffre de pression moyenne correspondant à la somme de la pression diastolique et de la moitié de la pression systolique ; ceci nous amène à constater que le chiffre de pression moyenne sera beaucoup plus perturbé par une élévation de la pression diastolique que par une augmentation de la pression systolique.

D'autre part, il convient de souligner que la pression de perfusion cérébrale diffère quelque peu de la pression humérale ; chez le sujet debout notamment, la pression artérielle céphalique est la plus basse de l'organisme, de plus, elle ne varie pas proportionnellement à la pression artérielle systémique.

M. RISER, J. PLANQUES et A. COUADAU (1955), ont montré, qu'en cas d'hypertension les pressions artérielles céphaliques subissent une élévation plus intense que la pression humérale, expliquant pour une part, le tropisme cérébral des accidents hypertensifs et qu'en cas d'hypotension dans la circulation générale, la chute tensionnelle céphalique est plus marquée qu'ailleurs.

## 2°) La résistance à l'écoulement :

Antagoniste de la pression de perfusion, la résistance à l'écoulement dépend essentiellement de 3 facteurs :

- la viscosité sanguine,
- la pression intracrânienne,
- le calibre et le tonus des vaisseaux cérébraux,

et répond à la formule :

$$R = \frac{P}{D}$$

R = résistance vasculaire
P = pression de perfusion
D = débit

- la viscosité sanguine est difficile à évaluer. Il est classique de dire que la polyglobulie accroît la viscosité du sang et entraîne une augmentation de la résistance vasculaire.

- l'hypertension intracrânienne provoque par compression mécanique une élévation de la pression veineuse donc une augmentation de la résistance vasculaire longtemps compensée par une élévation de la pression artérielle, mais au-delà des possibilités de compensation, il y a diminution du débit sanguin, et possibilité d'ischémie des territoires concernés.

- le calibre et le tonus des vaisseaux cérébraux tiennent une place prépondérante dans la dynamique vasculaire. La résistance à l'écoulement varie, en raison inverse de la quatrième puissance du rayon vasculaire :

$$R = x/\pi R^4$$

Aussi augmente-t-elle en vasoconstriction et diminue-t-elle en vasodilatation et l'on comprend comment de faibles variations vasomotrices suffisent à modifier toute l'hémodynamique locale.

La résistance vasculaire est de l'ordre de 2 U. BARD ou de 2,2 U. ESPAGNO.

## C/ Mécanismes de régulation.

Si pendant longtemps, les auteurs ont considéré le réseau vasculaire cérébral comme une tuyauterie rigide et inerte, nous savons aujourd'hui qu'il est soumis, comme tous les autres territoires vasculaires, aux influences tant nerveuses qu'humorales.

### 1°) Action du système nerveux autonome :

BOUCKAERT et JOURDAN ont démontré l'influence vasoconstrictive du système sympathique et la dépendance du sujet vasculaire à cette régulation, mais quelle importance prend-elle chez le sujet sain ?

De même, en ce qui concerne l'action vasodilatatrice du système parasympathique, peut-on considérer qu'elle est effective à ce niveau ? Rien n'est moins sûr d'autant que la discussion est tout aussi physiologique qu'anatomique.

Par contre, l'influence réflexe des systèmes barosensibles et notamment celle du sinus carotidien, qui de par sa position semblait tout indiqué pour jouer un rôle de protection de la vascularisation céphalique, a été démontrée par ces mêmes auteurs.

Il importe de préciser cependant que les variations de résistance vasculaire à cet étage sont beaucoup plus faibles qu'aux niveaux des autres territoires de l'organisme, si bien qu'à la différence de ceux-ci, l'étage vasculaire cérébral ne participe pratiquement pas à la régulation de la tension artérielle systémique . Comme ont écrit GIBBS et LENNOX "Le cerveau ne sert pas, il est servi" .

2°) Autorégulation :

La vasodilatation provoquée par une hypotension marquée ainsi que la vasoconstriction induite par une hypertension sont bien connues, mais ne sont pas conformes à la réflectivité sinusale décrite . Ce phénomène d'autorégulation propre a été confirmé par N. A. LASSEN par des mesures quantitatives du débit cérébral attestant ainsi que, sous hypotension modérée comme sous hypertension provoquée, ce débit garde une valeur constante .

3°) Actions humorales et métaboliques :

Physiologiquement les taux de l'oxygène et du gaz carbonique demeurent essentiels dans la régulation de ce débit .

a- Action du gaz carbonique .

Selon KETY et SCHMIDT, la présence de 5 à 7 % de gaz carbonique dans l'atmosphère inspirée , fait passer le débit cérébral à 93 ml/100 g par minute , soit à peu près le double du chiffre normal .

Inversement, une hypocapnie par hyperventilation fait tomber ce débit à 34 ml/100 g par minute .

Rappelons que le gaz carbonique est vasoconstricteur par stimulation centrale, vasodilatateur par action relaxante sur la fibre lisse vasculaire et nous pouvons ainsi remarquer que si l'action constrictive est

prédominante sur les vaisseaux périphériques, l'action dilatatrice est prédominante au niveau des vaisseaux cérébraux puisque ceux-ci échappent en grande partie aux incitations passant par le centre vasomoteur.

Récemment certains auteurs ont élaboré une théorie nerveuse du contrôle du gaz carbonique qui voudrait que les chémorécepteurs et les barorécepteurs soient les facteurs de réception de l'information vasculaire et que la voie efférente soit le nerf du sinus carotidien conduisant les influx vers les centres vasomoteurs bulbaires et la formation réticulaire.

b- Action de l'oxygène.

Comme l'hypercapnie, l'hypoxie augmente le débit cérébral, mais dans des proportions moindres.

Les mêmes auteurs ont montré que l'inhalation d'une atmosphère ne contenant que 10 % d'Oxygène fait monter le débit à 73 ml/100 g par minute.

Inversement, l'inhalation d'une atmosphère contenant 85 % d'oxygène fait tomber le débit à 34 ml/100 g par minute.

c- Métabolisme.

Un parallélisme étroit entre le débit cérébral et l'intensité du métabolisme oxydatif du cerveau est connu depuis longtemps et l'on pense qu'il relève de la régulation "oxygène / gaz carbonique".

Les variations du chimisme local, Gaz carbonique, Oxygène, PH, métabolites, influencent directement la circulation destinée à le servir.

Cette notion est importante car elle peut nous permettre notamment de juger de l'efficience d'une drogue à visée vasorégulatrice.

---

# PHYSIOPATHOLOGIE

# DU DEBIT SANGUIN CEREBRAL

---

Qu'il s'agisse d'une affection purement vasculaire, (obstruction artérielle, athérosclérose par exemple) ou d'une pathologie non vasculaire comme l'hypertension intracrânienne, le débit vasculaire cérébral se trouve dans tous les cas perturbé, et de plus, tient sous sa tutelle le pronostic de l'affection.

L'augmentation du débit est exceptionnelle et se trouve facilement compensée. Sa diminution, par contre, est fréquente et grave ; le parenchyme cérébral en effet, tolère mal une irrigation insuffisante.

## I - HYPERTENSION ARTERIELLE .

Les mesures pratiquées chez l'hypertendu par KETY et SCHMIDT prouvent que les vaisseaux cérébraux participent à l'hypertonie vasculaire générale.

Au cours d'une hypertension artérielle, les phénomènes compensateurs décrits précédemment se manifestent par une augmentation de la résistance vasculaire par vasoconstriction.

## II - ATHEROSCLEROSE .

Au cours de cette affection, le calibre de l'artériole et de l'artère se trouve diminué d'une manière permanente et diffuse avec des augmentations de résistance de l'ordre de 3,2 U.

Toutefois, sa lente évolution permet une adaptation des mécanismes compensateurs et pour SHENKIN (1953) et SCHENBERG, le débit demeurerait subnormal pendant un temps non négligeable. Malheureusement, sur l'avenir du malade pèse le risque d'une défaillance tension - nelle qui ne serait pas immédiatement compensée. Cette anomalie peut être spasmodique, ou bien être à l'origine d'un ramollissement sans thrombose.

## III- HYPOTENSION ARTERIELLE .

D'emblée, nous devons faire la distinction entre l'hypotension artérielle chronique et l'hypotension artérielle aiguë.

- Dans le premier cas, nous constatons que les malades sont capables de tolérer des pressions tombant jusqu'à 7cm Hg. par une vasodilatation compensatrice.

- Dans le second cas, et là nous ferons appel aux travaux de KETY (1949), sur l'hypotension par rachianesthésie, et à ceux de J. ESPAGNO en 1952 sur l'hypotension par ganglioplégiques nous constatons en effet, que, dans la mesure où la pression artérielle demeure supérieure à 8 cm Hg., le débit varie peu et la résistance diminue par compensation jusqu'à 25 % de sa valeur (BAGGIO et VISCA en 1959 notamment, ont visualisé directement la vasodilatation cérébrale).

. Quand la pression s'abaisse entre 8 et 7 cm Hg., le débit commence à baisser.

. Au-dessous de 7 cm Hg., la chute du débit se précipite au point que la vasodilatation intense demeure insuffisante à sa restauration. La situation devient alarmante lorsque la valeur du débit tombe à la moitié de sa valeur normale. Il est alors nécessaire de restaurer d'urgence une irrigation insuffisante.

## IV- OBLITERATION ARTERIELLE .

Il existe une autre étiologie des chutes de débit. C'est l'oblitération artérielle pouvant atteindre les carotides internes, les vertébrales, le tronc basilaire ou l'une quelconque de leurs branches. Cette oblitération entraîne a priori l'ischémie du parenchyme normalement desservi par ce rameau. Or, la mise en service des réseaux anastomotiques dont on connaît l'existence, déclenchée par le gradient des pressions existant entre les territoires proches, pallie cette défaillance circulatoire. Malheureusement, le réseau de suppléance est loin de valoir l'irrigation première d'autant que plusieurs facteurs intervien - nent : d'une part, la qualité anatomique de la voie utilisée, d'autre part, la rapidité de mise en circuit, enfin le maintien d'une pression suffisante permettant une réalimentation correcte du territoire en souffrance.

De ce rappel physiopathologique, il nous faut retenir :

- que la régulation physiologique et son système compensateur pourraient, dans nombre de cas, pallier l'éventuelle anomalie vasculaire et qu'il est de ce fait nécessaire de la respecter et de ne point porter atteinte à son intégrité par une thérapeutique par trop agressive,
- qu'un réseau vasculaire cérébral pathologique voit au cours des années disparaître et se distordre ses possibilités d'accomodation.

---

# VISUALISATION RADIO-ISOTOPIQUE DE LA CIRCULATION CEREBRALE

Un nombre important de procédés d'investigation de la circulation cérébrale sont à notre disposition. Les uns sont simples, l'examen ophtalmologique par exemple, d'autres sont de réalisation facile, mais d'interprétation délicate, l'électroencéphalographie notamment, d'autres encore sont plus complexes, la rhéoencéphalographie ou bien l'écho-encéphalographie, d'autres enfin, utilisent des indicateurs inertes, non diffusibles, comme l'artériographie cérébrale ou diffusibles, comme la technique de KETY et SCHMIDT.

Cette dernière technique, proposée en 1948, est fondamentale pour l'évaluation du débit cérébral. Si de nombreuses améliorations lui ont été apportées, elle n'en demeure pas moins la clef de voûte des techniques radio-isotopiques nouvellement utilisées.

Nous consacrerons un paragraphe à la technique de KETY et SCHMIDT, puis nous développerons quelque peu ces trois procédés récents que sont :

1° - La radio-circulographie cérébrale,
2° - La cinéscintigraphie cérébrale dont nous trouverons l'application pratique dans nos observations,
3° - La technique par utilisation de XENON 133.

# I - METHODE DE KETY ET SCHMIDT .

## A/ Principe.

Cette technique est une application du principe de FICK. Le débit sanguin à travers un organe pendant un temps donné est égal au quotient de la quantité d'un métabolite soustrait au sang par cet organe pendant ce même temps, par la différence entre les concentrations artérielle et veineuse de ce métabolite à l'entrée et à la sortie de l'organe considéré.

$$D = \frac{Q}{CA - CV}$$

Q = quantité de métabolite prélevé par cet organe

CA - concentration artérielle

CV - concentration veineuse

L'artifice permettant d'appliquer ce principe au cerveau a été d'utiliser, non pas un produit métabolisable par le cerveau, mais un gaz inerte non métabolisé, diffusé passivement dans le cerveau.

Au bout d'un certain temps un équilibre s'établit et les pressions partielles dans le sang artériel, dans l'organe considéré, et dans le sang veineux sont égales. Par conséquent, la connaissance des concentrations artérielle et veineuse, permet de calculer le débit cérébral.

## B/ Application.

Dans la méthode de KETY, le patient inhale dix minutes un mélange gazeux contenant 15 % de protoxyde d'azote, et pendant cette période des prélèvements sanguins sont pratiqués dans une artère périphérique et au

niveau de la veine jugulaire interne. Ainsi, peut-on dresser la courbe des variations des concentrations artérielle et veineuse au cours de la saturation.

### C/ Méthode au KRYPTON 85.

Variante de la méthode précédente proposée par MUNCK et LASSEN, elle présente de grands avantages ; en effet, le gaz utilisé étant radio-actif, la mesure des concentrations est plus facile et précise.

## II - RADIOCIRCULOGRAPHIE CEREBRALE .

Cette technique imaginée par EICHORN étudie la circulation cérébrale au moyen d'indicateurs radioactifs.

### A/ Le matériel.

L'isotope utilisé est un indicateur inerte non diffusible comme la sérum-albumine marquée à l'iode 131.

Le détecteur est un cristal de iodure de sodium.

Les signaux du photomultiplicateur sont soumis à un système composé d'un spectromètre $\gamma$ , d'un intégrateur et d'un enregistreur sur papier (de faible inertie), le mouvement du stylet reproduisant les déviations de l'aiguille de l'intégrateur.

### B/ La méthode.

Le malade est en décubitus ventral, position occipito-mentonnière de façon à ce que la sonde soit en contact avec l'occipital et orientée légèrement oblique en avant. On injecte dans une veine du pli du coude 100

micro-curies de sérum albumine marquée à l'iode 131.

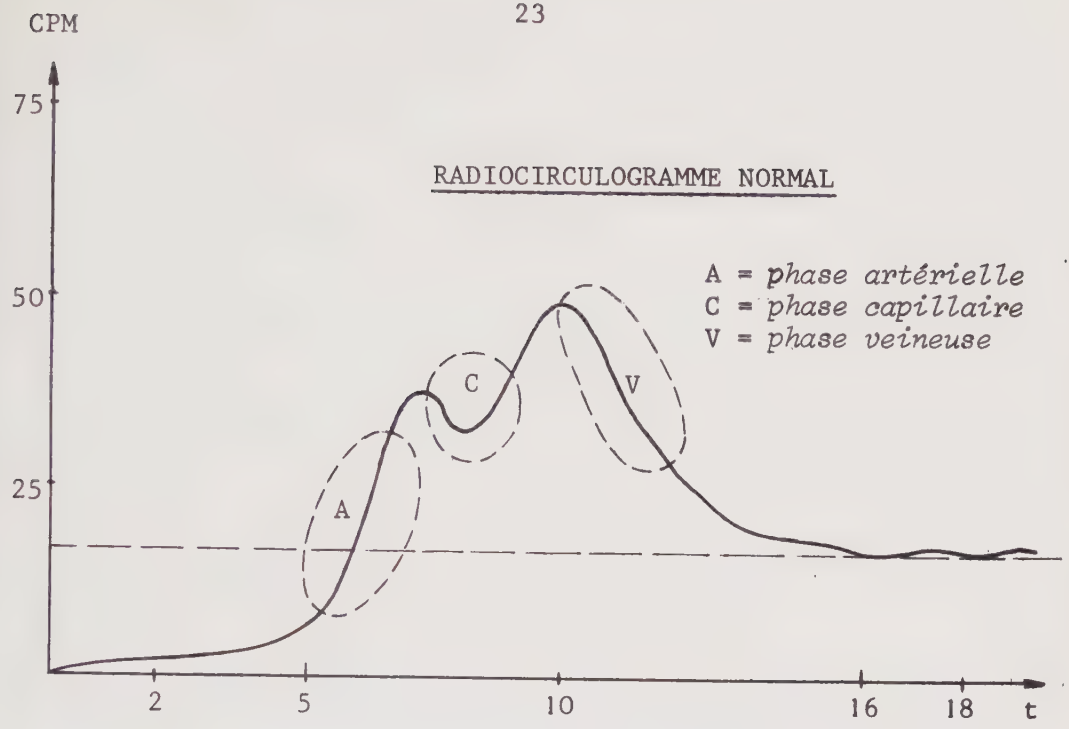
On a pris soin au préalable de bloquer la thyroïde du malade par vingt gouttes de Lugol administrées pendant trois jours.

C/ Les résultats.

Après injection, on constate la déviation rapide de l'aiguille de l'intégrateur qui se produit dès l'arrivée de l'embol radio-actif au niveau du polygone de WILLIS. L'enregistrement du phénomène qui dure 16 secondes environ,met en évidence un tracé présentant une branche ascendante due à l'arrivée de l'embol dans le système artériel, puis une brusque interruption sous forme de crochet, représentant la phase capillaire. Ce crochet est dû à une diminution soudaine de la radio-activité au moment où celle-ci quitte le système basilaire pour entrer dans les capillaires plus profonds du cerveau. Le sommet du triangle correspond au maximum de la radio-activité dans le système veineux cérébral. Enfin, il y a une décroissance rapide, la branche descendante correspondant au débit sanguin efférent.

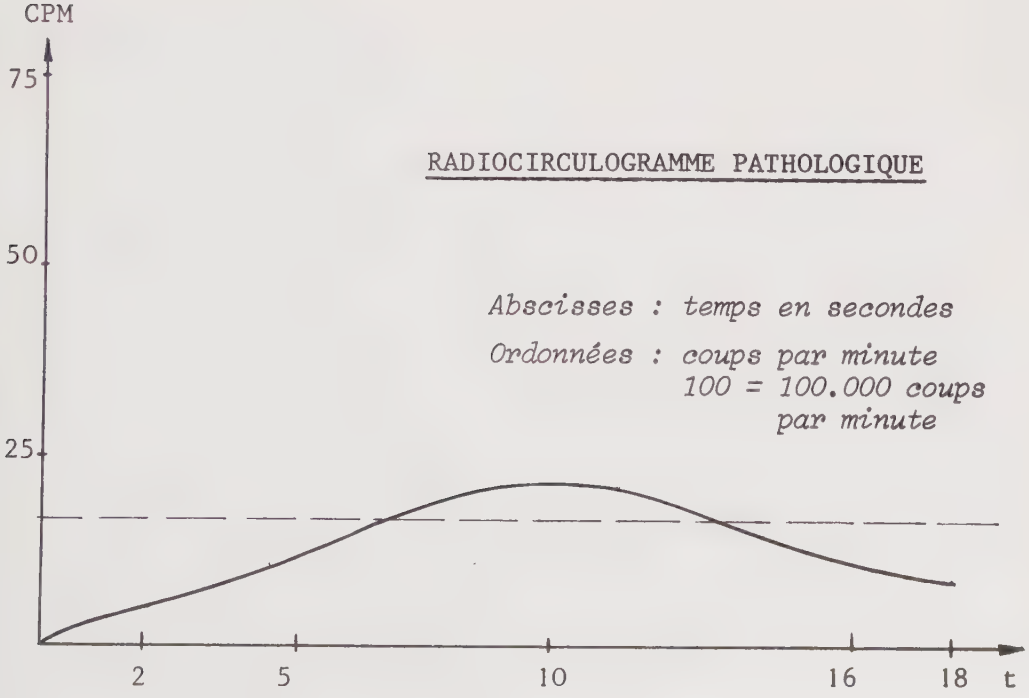
Chez le sujet normal, le pic artériel survient 4 à 6 secondes après l'injection et le pic veineux 10 à 12 secondes. La durée globale du phénomène est réduite chez les sujets présentant un shunt artéro-veineux important et elle est augmentée dans les cas de thrombose. Dans le cas d'artériosclérose, l'allure de la courbe est caractéristique ; les pics sont moins nets, le crochet capillaire et le transit artério-veineux sont souvent aplatis.

(ci-contre) -Un radio-circulogramme normal
-Un radio-circulogramme pathologique.




RADIOCIRCULOGRAMME NORMAL

A = *phase artérielle*
C = *phase capillaire*
V = *phase veineuse*




RADIOCIRCULOGRAMME PATHOLOGIQUE

*Abscisses : temps en secondes*

*Ordonnées : coups par minute*
*100 = 100.000 coups par minute*

D/ Conclusion .

Cette technique non sanglante peut être répétée sans danger avant, pendant et après traitement par vasodilatateurs. Cependant, elle ne fournit qu'une vue d'ensemble de l'état vasculaire ; le renseignement majeur obtenu étant la vitesse circulatoire.

## III- LA CINESCINTIGRAPHIE CEREBRALE .

Cette technique étudie la circulation cérébrale au moyen d'une caméra à scintillation couplée à une chaîne d'analyse multiparamétrique. Elle fournit des renseignements à la fois d'ordre morphologique et dynamique.

### A/ Le matériel .

L'ensemble se compose :

- d'une caméra à scintillation,
- d'un double codeur d'amplitude, qui effectue le codage analogique numérique des impulsions, simultanément sur les deux voies X et Y,
- d'un bloc mémoire 4096 canaux,
- d'une unité de visualisation qui permet de voir à chaque instant après injection du produit radioactif, l'image du lit vasculaire cérébral,
- d'une prémémoire qui canalise les informations, selon l'ordre d'arrivée avant d'être enregistrées sur une mémoire à bande magnétique,
- d'un générateur d'horloge.

L'isotope utilisé est le technetium 99m, sous forme de pertechnétate. Le technetium a une période très courte : 6 heures. Par conséquent, l'irradiation est négligeable, c'est un émetteur $\gamma$ pur, et l'absence de radiation $\beta$ est également un avantage.

B/ La méthode.

Le malade est placé en décubitus ventral, la tête légèrement fléchie en arrière ; la caméra est installée de telle sorte que l'ensemble du cerveau soit "vu" par le détecteur. Après injection de 10 mCi de pertechnétate dans une veine du pli du coude, on enregistre, toutes les informations sur la bande magnétique.

L'examen dure 1 à 2 minutes et les résultats peuvent être immédiatement exploités.

C/ Les résultats.

La lecture de la bande magnétique permet d'obtenir des images scintigraphiques séquentielles et par conséquent de connaître l'histoire du scintigramme.

L'image scintigraphique permet de localiser notamment les thromboses qui se traduisent par des images de "manque". On peut également effectuer à partir du scintigramme l'étude dynamique de telles zones. En effet, au moyen d'une matrice de conditionnement la scintigraphie est découpée en zones, et une base de temps est choisie sur le générateur d'horloge. La bande est alors déroulée (à une vitesse supérieure à celle de l'enregistrement) ainsi apparaissent différents points qui constituent la courbe correspondant à la zone explorée.

Par une formule simple on peut connaître le temps qui sépare deux points consécutifs de la courbe :

$$T = H \frac{VL}{VE}$$

T = temps qui sépare deux points sur la courbe,

H = temps affiché sur le générateur d'horloge,

VL= vitesse de lecture,

VE= vitesse d'enregistrement.

D/ Conclusion.

Cette méthode est particulièrement intéressante car elle fournit deux sortes de documents :

- Un document morphologique (scintigramme)
  qui permet d'avoir une idée de l'étendue et de la topographie de la zone ischémique.

- Un document dynamique (courbe)
  sémi-quantitatif qui traduit l'évolution de l'indicateur au niveau du lit vasculaire. On peut d'ailleurs facilement mesurer l'aire sous tendue par cette courbe.

De plus, un autre intérêt de cette technique réside dans l'automatisation de l'examen et dans le fait qu'il peut être souvent répété.

## IV - MESURE DU DEBIT CEREBRAL PAR INJECTION INTRA-VEINEUSE DE XENON 133 .

Cette méthode est directement dérivée de la précédente.

### A/ Le matériel.

Il s'agit du même appareillage que celui utilisé précédemment.

B/ La méthode .

Le malade est en décubitus ventral, la tête en extension, le détecteur de la caméra parallèle au plan frontal.

- la face du sujet repose sur une boîte en polystyrène munie de plusieurs trous d'aération. Le sujet respire normalement tout en restant immobile, l'air expiré est recueilli dans un ballon,

- on injecte 10 mCi de 133 Xe dans une veine du pli du coude ; le sujet est en apnée durant quelques secondes suivant l'injection ; on enregistre alors le phénomène. La durée moyenne de l'enregistrement étant de 35 mn.

C/ Les résultats.

La méthode classique d'INGVAR et LASSEN par injection intracarotidienne de Xénon 133 donne les résultats suivants :

- sur papier logarithmique, apparaissent deux composantes mono-exponentielles correspondant chacune à un secteur vasculaire bien déterminé. Leur débit respectif peut être calculé selon les formules :

$$D_1 = \lambda_1 \frac{0,693}{T1}$$

$$D_2 = \lambda_2 \frac{0,693}{T2}$$

D : débit,

$\lambda$ : coefficient de partage,

T : temps au bout duquel laradioactivité a diminué de moitié.

Ces deux composantes, l'une "rapide", l'autre "lente" correspondraient :

- à la substance grise
  qui aurait un débit de ..... 80 ml/100 g/mn,
- à la substance blanche
  qui aurait un débit de ..... 20 ml/100 g/mn.

Par injection intraveineuse de Xenon 133 la lecture de la bande enregistrée permet de reconstituer l'image du parenchyme cérébral irrigué.

Les zones intéressantes sont délimitées par la matrice de conditionnement et le débit sanguin calculé par la formule :

$$D = \frac{0,\ 693}{T\ 1/2}$$

La courbe obtenue peut alors se décomposer en cinq exponentielles :

- la première ultra rapide avec T 1/2 # 10 correspondrait au "temps" carotidien,
- la deuxième T 1/2 # 35 sec correspondrait au passage de la substance grise superficielle,
- la troisième serait vraisemblablement liée à la désaturation de la substance grise profonde T 1/2 # 4 mn 3 sec,
- la quatrième, à la désaturation, plus lente, de la substance blanche T 1/2 # 6 mn 36 sec.
- la cinquième dont le T 1/2 # 23 mn correspondrait, d'après OBRISH, à un compartiment formé par les différents tissus extracrâniens (méninges, os, aponévrose, peau).

Il ne s'agit pour ce dernier compartiment que d'une hypothèse de travail, qui mériterait d'être confirmée expérimentalement.

D/ Conclusion .

Ces résultats suggèrent qu'il n'existe pas dans le cerveau seulement deux, mais plusieurs comparti - ments.

La méthode a permis en effet, de différencier deux compartiments pour la substance grise alors que la technique intracarotidienne d'INGVAR et LASSEN ne fournit qu'un débit moyen.

De plus, cette méthode simple, atraumatique peut être répétée sans danger et livre un document scintigraphique permettant de déceler facilement les zones ischémiques et de dépister le "vasculaire cérébral".

---

# L A B U T A L A M I N E

Ce produit, dont nous allons faire l'étude pharmacologique et toxicologique, répond à la formule suivante :

| | |
|---|---|
| - phényl-3-Dibutylaminoéthylamino-5 Oxadiazole 1-2-4 (Chlorhydrate) ..... | 0, 040 g |
| - sucre glace ..... | 0, 090 g |
| - Lactose ..... | 0, 060 g |
| - amidon de maïs ..... | 0, 025 g |
| - stéarate de magnésium ..... | 0, 005 g |
| - alcool industriel pharmaceutique à 95° ..... | Q. S. |
| - eau purifiée ..... | Q. S. |

pour un comprimé terminé à 0, 220 g

## PHARMACOLOGIE

Ce composé, étudié par STERNE, possède un certain nombre de propriétés physiologiques, dont la

plus remarquable est certainement son action vasodilatatrice.

## I - VASODILATATION PERIPHERIQUE .

Action puissante, celle-ci est facile à mettre en évidence sur l'animal entier dans toutes les espèces étudiées.

Il s'agit d'une vasodilatation active, indépendante des fluctuations de la pression artérielle contrôlée en même temps que des mesures de circulation périphérique sont pratiquées.

### A/ Animal entier :

1° - Mesure directe de la vasomotricité par étude de la pression dans un circuit vasculaire perfusé à pression constante. Il s'agit d'une technique inspirée de celle de BRODY et coll., (J. pharmacol. exp. Ther. 1967, 155. 85).

Sur le chien anesthésié au chloralose, pourvu d'une canule trachéale, et hépariné :

a) On place un cathéter de polythène dans la carotide pour mesurer la pression à l'aide d'un capteur branché sur un enregistreur électronique.

b) Entre le bout central de la fémorale d'un côté et le bout périphérique de la fémorale opposée, on interpose un circuit comportant les canules appropriées, une pompe de Jouvelet, et un serpentin immergé dans un bain-marie à 39°C pour éviter le refroidissement du sang pendant son trajet hors de l'organisme. Dans ce circuit un ajutage latéral permet de mesurer la pression à l'aide d'un deuxième capteur.

L'introduction dans ce circuit perfusé à pression constante d'un agent pharmacologique permet, en s'assurant de la stabilité de la pression générale, de mesurer directement les variations vasomotrices par les variations de pression dans le circuit.

Si le produit est introduit par voie générale, on peut confronter les changements éventuels de la pression carotidienne et les effets vasomoteurs à la périphérie.

Ces expériences ont été réalisées sur cinq chiens, les effets de la Butalamine étant comparés à ceux de médicaments vasomoteurs de référence.

Cet ensemble d'expériences établit d'une façon directe l'action vasodilatatrice de la Butalamine sur l'organisme in toto.

Cette action apparaît pour des doses faibles puisqu'en introduisant 10 µg de produit dans le circuit perfusé, on obtient déjà une réponse.

Par voie générale, le médicament se dilue dans l'organisme et des quantités plus importantes sont nécessaires.

Cependant, déjà avec 1 mg/kg intraveineux on obtient des résultats positifs.

Par voie buccale, l'effet est retardé, mais beaucoup plus prolongé, tout en nécessitant des doses plus importantes.

Cette vasodilatation est active, puisqu'elle est totalement indépendante des variations de la pression artérielle.

Ce dernier fait (vaso-dilatation périphérique sans chute de la pression générale) prouve, qu'un élargissement des vaisseaux à la périphérie est compensé dans d'autres territoires vasculaires.

2° - Rhéographie.

Principe :

La rhéographie explore les variations instantanées de résistivité d'un segment de membre. En effet, dans un segment de membre immobile, la résistance électrique de toutes ses parties, peau, muscles par exemple, ne varie pas. La seule fluctuation est le contenu en sang des vaisseaux. Le sang, pouvant être considéré électriquement comme un flux d'électrolytes, est relativement bon conducteur de l'électricité. Donc plus le segment de membre renfermera de sang, plus sa résistance diminuera.

En pratique, on envoie à travers le segment à étudier un courant de haute fréquence qui permet de rendre capacitif le franchissement de la barrière cutanée et ne provoque pas de sensation désagréable.

Par l'intermédiaire d'un pont de Wheatstone, les variations d'impédance sont transformées en différences de potentiel que l'on enregistre sur un appareil approprié, dans le cas de cette expérience, le rhéographe de Schuhfried.

Le tracé obtenu reflète les variations de remplissage systolo-diastolique des vaisseaux et sa morphologie ressemble à celle d'un sphygmogramme ou d'un piézogramme.

Les avantages physiologiques de cette méthode sont l'absence de toute compression, de toute irritation et de toute manipulation des vaisseaux, ce qui élimine leurs réactions vasomotrices spontanées ; exploration

non seulement des gros vaisseaux, mais de la totalité de l'irrigation sanguine dont les gros vaisseaux ne représentent qu'une part mineure ; cette méthode permet de faire une comparaison chiffrée entre deux états vasculaires successifs chez un même animal.

Les rhéogrammes ont été étudiés chez le rat, le lapin et le chien. Chez le rat et le lapin, l'anesthésie générale est indispensable pour éviter des mouvements qui -même minimes- rendraient le tracé impossible à interpréter. Chez le chien qu'on habitue à la méthode et qu'on rassure, on peut obtenir des tracés corrects sur l'animal éveillé ce qui rend l'expérience particulièrement intéressante.

Par voie buccale, après l'administration de 50 mg/kg, dans les minutes qui suivent l'ingestion, le flux sanguin augmente jusqu'à 100 % dans certaines expériences. Au bout d'une heure il revient environ au niveau initial. Mais si on continue à observer l'animal sans lui administrer une nouvelle dose de produit, on voit la vasodilatation reparaître, se stabiliser à 50 ou 60 % au-dessus du niveau de base et se maintenir pendant au moins six heures.

Cet effet diphasique et prolongé est très caractéristique du produit. Cette évolution ne s'observe que dans le cas d'une administration buccale de la Butalamine et n'apparaît pas chez le lapin chez lequel le métabolisme du produit est différent de celui du chien ou de l'homme.

3° - Thermométrie cutanée :

Elle a été pratiquée sur l'oreille du cobaye éveillé, (de façon à ne pas induire de variation de la thermorégulation par l'anesthésique), maintenu dans une enceinte à température constante, et manipulé avec beaucoup de soin pour ne pas provoquer de réactions

émotives vasomotrices. Les températures ont été mesurées par un thermocouple sensible placé toujours au même endroit de l'oreille. Cette technique est moins rigoureuse que les deux précédentes, mais elle donne des indications utiles sur la durée des effets produits.

Elle a été pratiquée sur trois cobayes observés pendant une heure après avoir reçu par voie intramusculaires 5 mg/kg de Butalamine.

Parallèlement, trois cobayes témoins recevaient de la même façon 0, 1 ml de sérum physiologique. Ces cobayes de contrôle n'ont montré aucune modification de température de leur oreille, ou tout au plus une brève et peu intense montée de température, liée à la manipulation elle-même et qui n'a jamais duré plus de trois minutes.

Les résultats ont été les suivants :

| | Différence | Durée |
|---|---|---|
| Cobaye n° 1 | + 5 ° C | 15 minutes |
| Cobaye n° 2 | + 3 ° C | 10 minutes |
| Cobaye n° 3 | + 2 ° C | 10 minutes |

B/ Perfusion d'organes isolés :

La technique utilisait la perfusion par un liquide de Tyrode oxygéné sous pression constante et à température constante (38° C) soit d'un train postérieur de rat, soit d'une oreille de lapin. Le liquide entrait par l'artère et sortait par la veine principale. Les gouttes effluentes étaient comptées par un système photoélectrique et enregistrées par un totalisateur de Fleisch.

Les résultats de quatre expériences sur l'oreille et de quatre expériences sur le train postérieur ont été constamment négatifs. Aucune variation de débit n'a été retrouvée. Il y a deux explications possibles à cette constatation :

- ou bien l'effet vasodilatateur de la Butalamine ne peut être observé que sur une préparation demeurée en relation avec le système nerveux ;

- ou bien la technique utilisée ne permettait pas de mettre valablement en évidence un effet vasodilatateur.

La deuxième explication paraît la plus valable. En effet, on sait qu'il est beaucoup plus facile sur des organes isolés de mesurer un effet vasoconstricteur qu'un effet vasodilatateur. Sur ces préparations il a toujours été vérifié que l'adrénaline entraînait une diminution de débit, alors que l'acétylcholine était inactive. Et l'important effet papavérinique de la Butalamine, étudié plus loin, ne laisse guère de doute sur l'impact au moins en partie périphérique de son action pharmacologique.

C/ Etude expérimentale chez le chien (J. L. FONTAINE et R. FONTAINE).

A l'aide d'un débit-mètre électromagnétique, ces auteurs ont étudié l'activité vasomotrice de la Butalamine injectée par voie intra-veineuse, intra-artérielle ou administrée oralement, sur les territoires fémoraux et carotidiens du chien.

De toutes, c'est la voie intra-artérielle qui s'est avérée la plus intéressante car dans tous les cas on obtient une vasodilatation intense et prolongée du domaine vasculaire ainsi traité.

## D/ Action sur les artères périphériques malades :

Un des principaux problèmes de la pharmacologie est d'essayer de déterminer l'action des médicaments non seulement sur des préparations saines, mais vis-à-vis des états pathologiques qu'ils sont destinés à combattre.

Pour étudier ce point,on a réalisé des artérites expérimentales chez le chien et le lapin. Sans se contenter d'une simple ligature d'une grosse artère, vite compensée par les collatérales, et qui ne provoque pas les effets secondaires vasomoteurs sur les vaisseaux périphériques d'une véritable irritation artérielle, on a utilisé une technique de sclérose artérielle du territoire fémoral à l'aide d'une solution concentrée de salicylate de soude.

La manipulation est facile à réaliser chez le chien, mais possible aussi chez le lapin, à condition de disposer ensuite d'une technique de mesure de la circulation périphérique applicable chez les petits animaux, ce que nous fournit la rhéographie.

Après essai de la Butalamine sur un chien et deux lapins, on note une vasodilatation aussi bien du côté malade que du côté sain, généralement un peu plus marquée du côté malade. Par voie intraveineuse on obtient des résultats nets mais peu durables avec des doses de 1 à 5 mg/kg. Par voie buccale (50 mg/kg) la dilatation apparaît au bout de 5 à 10 minutes, dure une heure, disparaît, puis reparaît progressivement pour se prolonger plusieurs heures.

Ainsi, par 3 méthodes complémentaires, la Butalamine s'est montrée un vasodilatateur périphérique d'action puissante et prolongée surtout par voie orale et dont l'efficacité est tout aussi marquée sur des artères pathologiques que sur des artères saines.

## II - AUTRES ACTIONS .

### A/ Action sur les coronaires

1°- Sur le cœur isolé par la technique de Langendorff, l'expérience montre l'effet vasodilatateur et sa variation avec la sensibilité myocardique selon les cas à des doses de 0,1 - 1 ou 10 microgrammes par ml. Lorsqu'on lave le cœur, l'effet disparaît et le débit revient à son niveau antérieur. On ne note d'effet inotrope négatif qu'à la dose de $10^{(-4)}$. Egalement par cette méthode, on a pu montrer l'antagonisme de ce produit vis-à-vis des propriétés constrictives du chlorure de Baryum et de l'extrait post-hypophysaire.

2°- Sur l'animal entier, l'expérimentation démontre que du point de vue hémodynamique la Butalamine maintient un flux sanguin coronaire élevé alors que le travail du cœur est réduit, ce qui assure au myocarde un apport d'oxygène suffisant.

### B/ Action métabolique

J. CAHN a étudié l'action de la Butalamine sur des perturbations du métabolisme cérébral provoquées par un hyperventilation de trente minutes chez le chien. Il en dégage la conclusion suivante : "Ce produit modifie peu la pression artérielle et exerce dans 50 % des cas un effet vasodilatateur périphérique. Les effets vasodilatateurs cérébraux de la Butalamine ne semblent pas prédominants (30 % des cas).

Par contre, l'action de ce composé semble être de nature métabolique. Cet effet métabolique paraît bien s'exercer à travers une augmentation de la consommation en oxygène du cerveau, le rétablissement d'un pourcentage sub-normal d'oxydation du glucose, le rétablissement d'une production cérébrale en lactate et celui de valeur négative sub-normale du potentiel Redox cérébral".

C/ Action antifibrillante

A la dose de 5 mg par Kg, IV, ce produit exerce une activité antifibrillante auriculaire marquée, à la dose de 2 mg par Kg IV, une activité antifibrillante ventriculaire.

D/ Action anesthésique locale

La Butalamine à 0,12 % se comporte comme un anesthésique de contact supérieur à la butacaïne à 0,2 % prise comme référence et se présente comme un anesthésique de conduction deux fois supérieur à la procaïne à 5 %.

E/ Effet antispasmodique sur la fibre lisse

C'est un antispasmodique musculotrope deux fois plus efficace que le chlorhydrate de papavérine.

Son effet anticholinergique est cent fois moindre que celui du sulfate d'atropine, son effet antisérotonine est le sixième environ de celui du diéthylamide de l'acide lysergique.

F/ Effets généraux sur l'animal entier

A la dose de 1 mg par Kg IV, la tension artérielle ne varie pas, entre 10 et 20 mg on observe une hypo - tension brève et reversible. Chez le chien, à la dose de 1 mg par Kg IV, on obtient une paralysie intestinale de 30 à 45 mn, indépendante de tout mécanisme atropinique.

G/ Effets accessoires

Deux actions méritent d'être mentionnées, d'une

part, une action anti-inflammatoire, d'autre part, une action analgésique centrale dans le cas d'une administration parentérale seulement.

## T O X I C O L O G I E

### I - TOXICITE AIGUË .

-Etudiée sur la souris et sur le rat, la toxicité aiguë de ce composé se révèle particulièrement faible et semble être plus importante par voie buccale que par voie sous cutanée.

-Chez le rat par exemple, la DL 50 par voie buccale est de 1600 mg/Kg ± 250, par voie sous cutanée, elle dépasse 4000 mg/Kg.

### II - TOXICITE CHRONIQUE .

Cette étude fut pratiquée sur deux espèces animales différentes : le rat et le chien.

A/ Sur le rat : expérimentation de STERNE

Cette expérimentation de 97 jours n'apporte aucune modification notable tant sur le plan biologique (numération globulaire, formule leucocytaire, urémie, cholestérolémie) qu'histologique (prélèvements multiples

d'organes). De plus aucune action sur la croissance n'est signalée jusqu'à une dose forte de 200 mg/kg.

B/ Sur le chien : expérimentation des Laboratoires D LITTLE (Ecosse)

A la dose élevée de 100 mg/kg on note chez le mâle, des vomissements, des mouvements de tête, une gêne respiratoire et chez la femelle des phénomènes convulsifs d'apparition précoce, se réduisant notablement à la dose de 50 mg/kg.

- Les analyses biochimiques, hématologiques, urinaires ne révèlent aucune anomalie.

- Aucune lésion histo-pathologique imputable au produit n'est mise en évidence.

## EXPERIMENTATION CLINIQUE

De l'étude toxico-pharmacologique du Docteur STERNE, la propriété vasodilatatrice périphérique et la faible toxicité sur l'animal à doses thérapeutiques de ce produit, retiennent essentiellement l'attention.

1°) Action de la Butalamine sur 50 malades atteints d'artérite des membres inférieurs.

Expérimentation du Professeur Paul CHICHE. Les résultats sont les suivants :

Pendant l'utilisation du produit aucun phénomène

vasomoteur secondaire n'a été noté et la tolérance a été excellente.

- Dans 54 % des cas l'efficacité a été excellente ou bonne,
- Dans 20 % des cas moyenne,
- Dans 26 % des cas douteuse.

La posologie efficace se situe entre 160 et 240 mg par jour soit 4 à 6 comprimés.

De plus, sur 31 malades présentant un angor associé, il convient de noter l'action anti-angineuse certaine de ce composé.

2°) Influence de la Butalamine sur la détérioration mentale du vieillard

Expérimentation de A. ROBERTI.

- 29 malades ont reçu ce composé pendant 18 mois à la dose de 4 comprimés par jour.

Un bilan clinique et biologique a été pratiqué sur chaque malade avant et après traitement.

L'expérimentateur a complété ces examens par une série de tests psychologiques qui sont :

- L'échelle de WESCHSLER - BELLEVUE,
- L'étude d'une figure de REY,
- Les tests de lecture,
- Les tests d'écriture.

Les résultats sont remarquables et sont chiffrés comme suit :

- Très favorables : 3 cas (amélioration de 8 tests sur 13)

- bons : 8 cas (amélioration de 6 à 7 tests sur 13)
- moyens : 18 cas (amélioration de 2 à 5 tests sur 13)
- nul : aucun cas.

3°) Etude de la Butalamine dans la thérapeutique des troubles vasculaires cérébraux

Expérimentation de G. PETER, M. LAVIEUVILLE, F. ISNARD, R. NATHAN. L'étude de la Butalamine a été menée en double aveugle par séries parallèles selon le protocole suivant :

Sur 60 malades atteints de troubles vasculaires cérébraux :

- 30 recevaient 4 comprimés de Butalamine par jour,
- 30 recevaient 4 comprimés de Placebo.

Un bilan clinique et graphologique a été pratiqué avant et après 3 mois de traitement sur chacun des sujets.

Cette étude met en évidence une différence significative entre la Butalamine et le Placebo en faveur de la Butalamine. L'étude des concordances cliniques et graphologiques classées en trois catégories pour la Butalamine et le Placebo, nous donne, sur 12 observations :

Butalamine :

- Amélioration clinique et graphologique : ..... 9
- Aucun changement : ..... 1
- Aggravation : ..... 2

Placebo :

- Amélioration clinique et graphologique : ..... 4
- Aucun changement : ..... 5

- Aggravation : ..... 3

De plus, aucun problème de tolérance ne s'est manifesté.

---

# NOS OBSERVATIONS

Quelques malades, présentant une insuffisance vasculaire cérébrale, ont subi avant et après traitement par la Butalamine, une cinéscintigraphie cérébrale.

Les images séquentielles, plus ou moins nombreuses suivant les cas, ont été réalisées par l'opérateur en fonction des données de l'unité de visualisation, dans l'intervalle de temps compris entre 0 et 18 sec. (en moyenne, une photographie toutes les 4 sec. ).

Pour chaque malade, nous avons pratiqué un bilan clinique avant et après traitement et nous donnons pour chaque cas un compte-rendu des images scintigraphiques et de la courbe radiocirculographique obtenues.

*1ère OBSERVATION :*

*Mr MON... Ber..., 73 ans.*

Hémiplégie gauche avec troubles sphinctériens, dysarthrie, éthylisme ancien (état de prédélirium).

Poussées hypertensives paroxystiques à 26 (maxima).

Détérioration psychique importante.

Malade mis sous Butalamine à la dose de 2 comprimés,3 fois par jour.

En fin de traitement, l'amélioration clinique est amorcée, les troubles de la parole sont considérablement améliorés, l'élocution est plus facile et on note une reprise de la marche.

Le résultat clinique peut être considéré comme excellent.

*Résultats de la cinéscintigraphie cérébrale :*

Amélioration importante des images séquentielles du lit vasculaire cérébral.

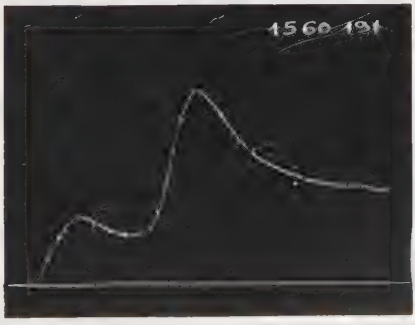
Augmentation de la vitesse circulatoire qui a été extrêmement ralentie lors du premier examen avant traitement.

Le tracé dynamique permet de constater une augmentation de la surface sous-tendue par les courbes et la réapparition du pic artériel. Néanmoins, le passage artériel veineux reste également ralenti.

°°°

AVANT TRAITEMENT

APRES TRAITEMENT



*2ème OBSERVATION :*

*Mr SAU... B..., 69 ans.*

Détérioration psychique importante chez un artéritique ancien, amputé des deux membres inférieurs au tiers supérieur de la cuisse.

Gros fumeur et éthylique invétéré.

Le malade est mis sous Butalamine à la dose de 2 comprimés, 3 fois par jour.

L'amélioration clinique est peu sensible.

Résultat moyen.

*Résultats de la cinéscintigraphie cérébrale :*

Les images séquentielles sont parfaitement normalisées. Réapparition complète de l'ensemble des vaisseaux cérébraux.

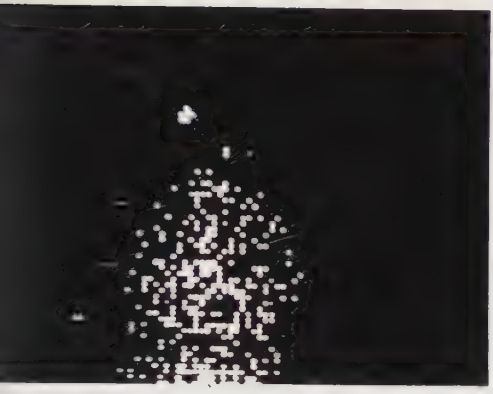
Le tracé obtenu à partir de cette image montre une très nette amélioration, sinon normalisation de la vitesse de la différenciation des phases vasculaires.

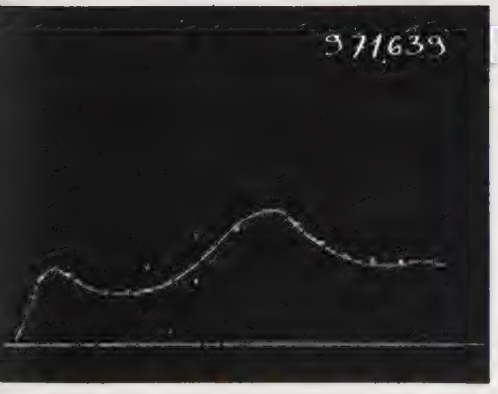
En conclusion, résultat cinéscintigraphique extrêmement satisfaisant.

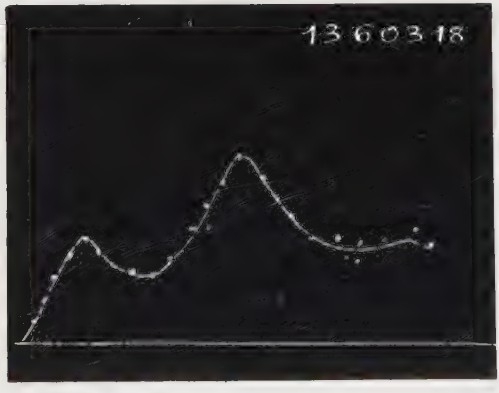
°°°

AVANT TRAITEMENT

APRES TRAITEMENT





*3ème OBSERVATION :*

*Mr RI... P..., 63 ans.*

Cécité par décollement bilatéral de la rétine.

L'examen somatique ne met en évidence aucune anomalie.

Déficit intellectuel important.

Le malade est mis sous Butalamine à la dose de 2 comprimés, 3 fois par jour.

Après traitement on note une amélioration clinique sensible.

Résultat moyen.

*Résultats de la cinéscintigraphie cérébrale :*

On note sur l'image cinéscintigraphique la réapparition des vaisseaux cérébraux qui étaient absents sur l'image scintigraphique avant traitement.

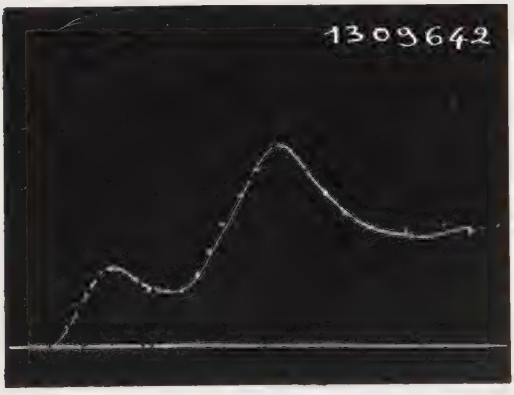
Ceci permet de constater l'efficacité du traitement au niveau des collatéraux.

La courbe obtenue à partir de ces images montre une légère amélioration, par rapport à son premier radiocirculogramme.

°°°

AVANT TRAITEMENT

APRES TRAITEMENT



*4ème OBSERVATION :*

*Mme CH... Ma..., 91 ans,*

présente un état général déficient mais surtout une désorientation temporo-spatiale avec viscosité cérébrale, logorrhée, agitation nocturne.

La malade est mise sous Butalamine à raison de 2 comprimés, 3 fois par jour.

L'état psychique de la malade après traitement n'est pas modifié.

Résultat clinique nul.

*Résultats de la cinéscintigraphie cérébrale :*

Très nette amélioration en ce qui concerne les images séquentielles après traitement par la Butalamine.

Le tracé qui reflète le dynamisme vasculaire, montre une différenciation des différentes phases vasculaires.

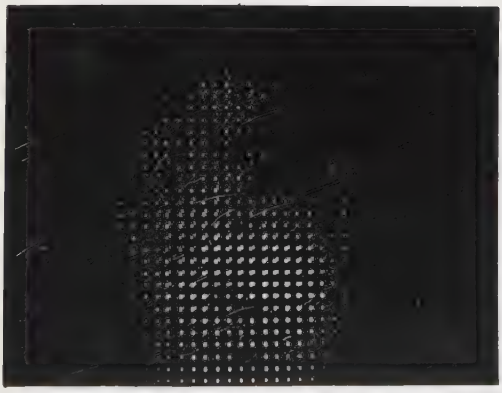
L'amélioration est générale, on note surtout la réapparition du pic artériel et des encoches capillaires dans les délais normaux.

En conclusion, les résultats cinéscintigraphiques sont extrêmement satisfaisants.

°°°

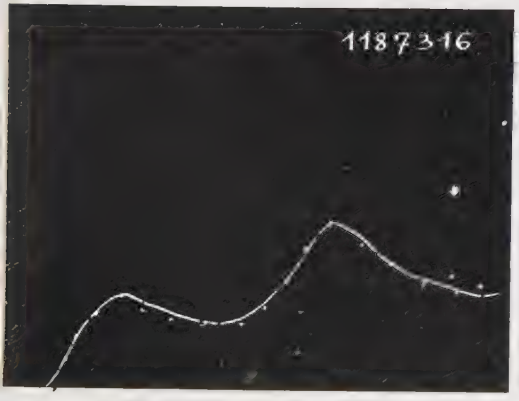
AVANT TRAITEMENT

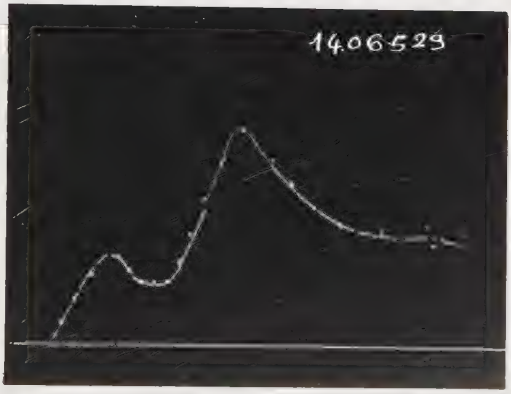
APRES TRAITEMENT



AVANT TRAITEMENT

APRES TRAITEMENT



*5ème OBSERVATION :*

*Mr BOUV... J.-B..., 59 ans.*

Quadriplégie post-traumatique (accident de la circulation).

Régression des phénomènes paralytiques au niveau des membres inférieurs avec récupération fonctionnelle partielle (persistance des lésions rétractiles des tendons fléchisseurs des membres inférieurs).

Intervention sur le tendon d'Achille gauche et tarsectomie bilatérale.

La marche, bien que difficile, est possible à l'aide de cannes.

Bradypsychie et désinsertion du milieu ambiant.

Troubles de la mémoire.

Le malade est mis sous Butalamine à raison de 2 comprimés, 3 fois par jour.

L'amélioration en fin de traitement est importante et incite à poursuivre encore pendant plusieurs semaines le traitement.

Résultat clinique excellent.

*Résultats de la cinéscintigraphie cérébrale :*

Amélioration très nette des images séquentielles vasculaires cérébrales après traitement par la Butalamine.

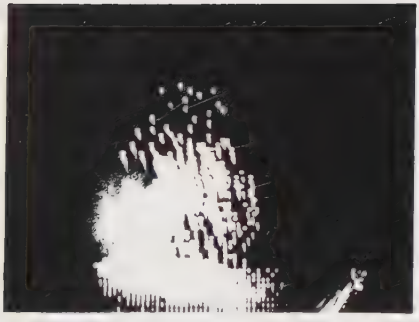
Les courbes obtenues à partir de la dernière image séquentielle témoignent de l'efficacité du traitement.

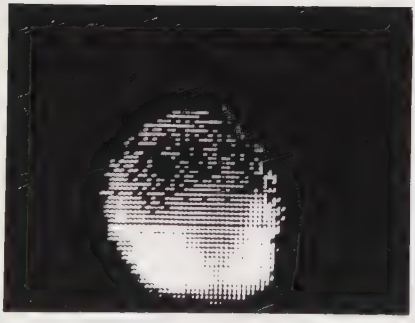
Dans l'ensemble, on assiste à une normalisation de l'image et du tracé.

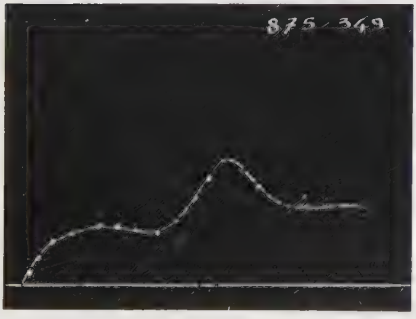
°°°

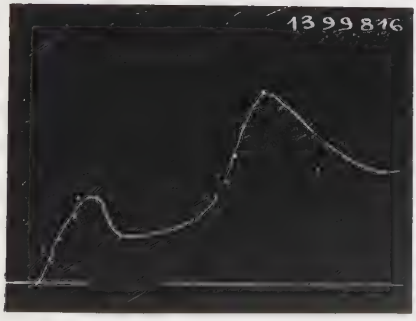
AVANT TRAITEMENT

APRES TRAITEMENT







. *6ème OBSERVATION :*

*Mr BOUL... Dan..., 66 ans.*

Syndrome cérébelleux statique et cinétique avec dysarthrie.

Labilité émotionnelle avec affaiblissement intellectuel important.

Le malade est mis sous Butalamine à la dose de 2 comprimés, 3 fois par jour.

L'amélioration est très importante au point de vue psychique.

Bon résultat.

*Résultats de la cinéscintigraphie cérébrale :*

Légère amélioration de l'image du lit vasculaire cérébral, par rapport au premier examen avant traitement.

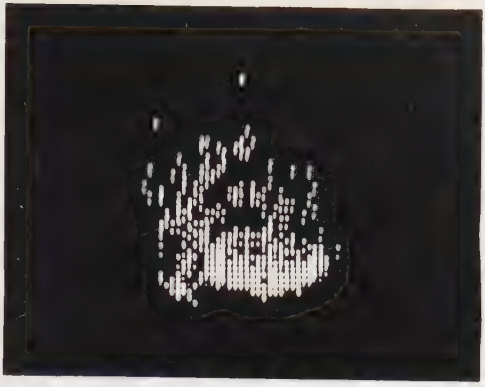
Le tracé radiocirculographique obtenu à partir de cette image, montre une efficacité relativement médiocre du traitement chez ce malade.

Il est facile de constater ce résultat en faisant le rapport du nombre de coups par minute après l'intégration des images vasculaires.

°°°

AVANT TRAITEMENT

APRES TRAITEMENT



*7ème OBSERVATION :*

*Mr GOM... Je..., 82 ans.*

Ancien tonnelier admis dans le Service pour des troubles de mémoire et un certain degré de désorientation temporo-spatiale.

L'examen somatique est négatif en dehors d'une déformation importante du tibia droit, manifestation d'une maladie de Paget strictement localisée.

Le malade est mis sous Butalamine à la dose de 2 comprimés, 3 fois par jour.

En fin de traitement on note une réinsertion dans le milieu ambiant avec nette amélioration des troubles de la mémoire.

Bon résultat.

*Résultats de la cinéscintigraphie cérébrale :*

On assiste à un résultat relativement satisfaisant dans les images séquentielles après le traitement par la Butalamine.

Cette amélioration est visible sur les images séquentielles à la phase capillaire.

Le tracé obtenu à partir de l'image scintigraphique s'est presque normalisé.

En conclusion, très nette amélioration par rapport au premier examen où on constatait un tracé radiocirculographique très aplati.

°°°

AVANT TRAITEMENT

APRES TRAITEMENT

*8ème OBSERVATION :*

*Mr LA... Ber..., 59 ans.*

Désorientation temporo-spatiale, troubles de la mémoire, désinsertion du milieu ambiant, chez un homme de 59 ans, sans passé pathologique important en dehors d'une brûlure étendue de tout le cuir chevelu.

Après traitement de deux mois par la Butalamine à la posologie de 2 comprimés, 3 fois par jour, une très nette amélioration clinique s'est manifestée .

*Résultats de la cinéscintigraphie cérébrale :*

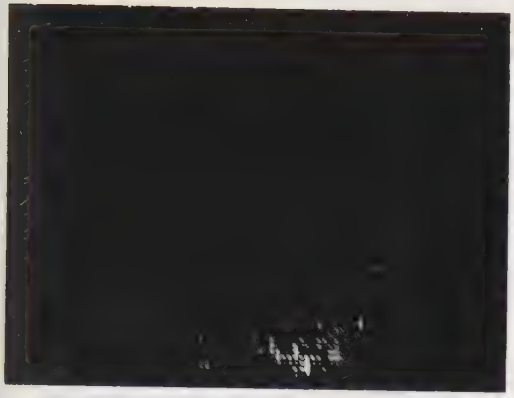
Importante amélioration et normalisation des images cinéscintigraphiques par rapport à l'examen antérieur au traitement. Normalisation complète de la vitesse circulatoire, distinction apparente des phases vasculaires alors que la courbe de son premier examen était très aplatie.

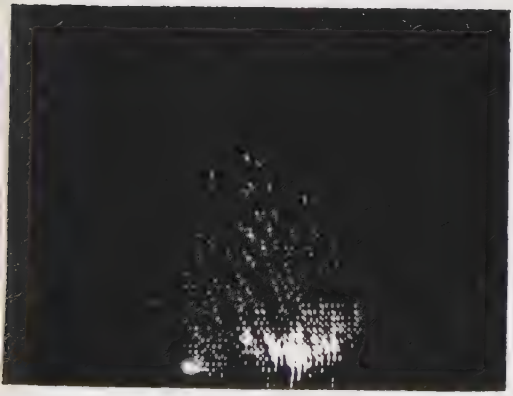
L'intégration des deux courbes avant (1081100 cpm) et après (2001938 cpm) le traitement et leur rapport cpm montrent une importante amélioration de l'ensemble de la vascularisation cérébrale.

°°°

AVANT TRAITEMENT

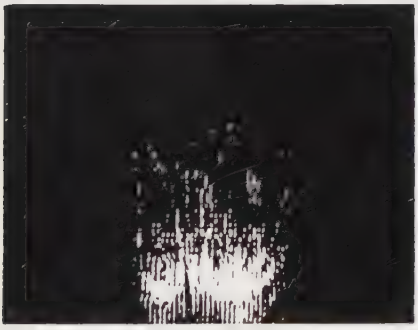
APRES TRAITEMENT





AVANT TRAITEMENT

APRES TRAITEMENT



*9ème OBSERVATION :*

*Mr BART... Gui..., 84 ans.*

Syndrome vertébro-basilaire avec "drop attack".

Insuffisance vasculaire médullaire avec dérobement brutal des jambes à la marche et chute.

Troubles de l'élocution et de la mémoire, désorientation temporo-spatiale.

Ethylisme de longue date.

Traitement de deux mois par la Butalamine à la dose de 2 comprimés, 3 fois par jour.

Les résultats sont excellents. On note une disparition totale des crises, la marche est possible sur des distances nettement plus importantes et le malade n'a plus été sujet au "dérobement des jambes".

Par ailleurs, les troubles de l'élocution se sont améliorés, de même que la désorientation temporo-spatiale.

Amélioration clinique très favorable.

*Résultats de la cinéscintigraphie cérébrale :*

Très nette amélioration sinon normalisation des images séquentielles par rapport à l'examen précédant le traitement par la Butalamine. On note une concordance absolue entre l'image scintigraphique et la courbe dynamique. Par ailleurs, on assiste à la normalisation de la vitesse circulatoire et à la nette distinction des différentes phases vasculaires cérébrales. L'intégration des deux courbes dynamiques avant (1356950 cpm) et après (1930418 cpm) le traitement permet de constater l'efficacité thérapeutique.

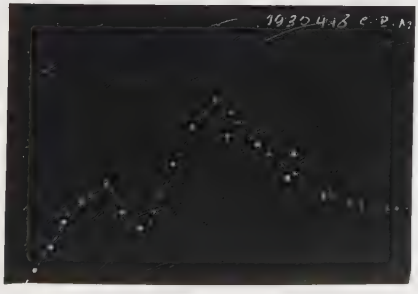
°°°

AVANT TRAITEMENT

APRES TRAITEMENT

AVANT TRAITEMENT

APRES TRAITEMENT



# C O N C L U S I O N S

L'étude que nous venons de faire nous permet de formuler deux sortes d'observations :

- d'une part, la valeur thérapeutique du produit administré,

- d'autre part, l'intérêt pratique de la cinéscintigraphie cérébrale.

## LA BUTALAMINE EN PREMIER LIEU :

L'activité vasodilatatrice de ce composé sur le réseau vasculaire cérébral nous paraît évidente : il y a non seulement accélération de la vitesse circulatoire, et augmentation du débit, mais aussi activation de la microcirculation avec reperméabilisation du tissu cérébral et nette différenciation des phases vasculaires.

Cette amélioration effective est nettement visible sur chacun de nos tracés.

Au bénéfice de la Butalamine, outre son efficacité, il faut ajouter la parfaite tolérance de cette molécule à la posologie indiquée.

## LA CINESCINTIGRAPHIE EN SECOND LIEU :

Comme moyen d'investigation de la vascularisation céphalique, elle répond favorablement à nos préoccupations. En effet, elle nous fournit à la fois l'hémodynamique et la carte des vaisseaux cérébraux, et nous permet aussi de visualiser la défaillance circulatoire générale ou partielle à cet étage, ainsi que la restauration d'une irrigation insuffisante.

Comme nous l'avons précédemment signalé, la cinéscintigraphie se révèle un examen complémentaire atraumatique, rapide, précis, renouvelable autant qu'il est nécessaire.

Toutefois, la nécessité d'un matériel complexe, de manipulation délicate en restreint son application.

Cependant, devant ces chiffres et ces images, il ne faut pas oublier l'aspect clinique des résultats ; en effet, l'amélioration de l'état du malade n'est pas toujours aussi probante que le rapport du nombre de coups/minute, après intégration des images vasculaires. Nous en avons pour preuve la quatrième observation ou à côté de données cinéscintigraphiques excellentes, aucune amélioration clinique n'a pu être notée.

Il serait vain de croire que la réfection d'un lit vasculaire satisfaisant peut dans tous les cas, rendre à une cellule lésée par anoxie prolongée, un potentiel d'activité efficace.

Ceci nous donne à penser qu'un dépistage systématique et précoce de l'insuffisance vasculaire cérébrale reste la meilleure garantie d'un succès thérapeutique.

# SERMENT

En présence des maîtres de cette École, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes Maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères, et s'ils devaient apprendre la médecine ou recourir à mes soins je les instruirai et les soignerai sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes. Si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

*Vu,*
*Le Président de l'Université de Bordeaux II :*
*H. BRICAUD*

*Bon à imprimer,*
*Le Président de Thèse :*
*P. BLANQUET*

*Vu et permis d'imprimer,*
*Bordeaux, le 6 Mars 1973*
*Le Chancelier des Universités :*
*R. PAULIAN*

# B I B L I O G R A P H I E

1. AGNOLI A., BONAMINI F., FIESCHI C. - Etude de la circulation cérébrale dans les syndromes obstructifs des artères encéphaliques au moyen de l'injection intra-carotidienne de radio-isotopes. Neuro-chirurgie, juillet-août 1964, 10, 339-360.

2. ALAJOUANINE Th., CASTAIGNE P., LHERMITTE F. - Physiopathologie des accidents vasculaires cérébraux. Congrès français de Médecine, XXXIe session, Paris, 1957.

3. ALAJOUANINE Th., TAUREL R. - La pathologie de la circulation cérébrale. Rev. Neurol., 1936, 65, 1276-1358.

4. ANCRI D. - Détection des lésions intra-cérébrales par les radio-isotopes. Concours médical, 1970, 92, 1689-1711, 1970, 92, 3595-3617.

5. ANCRI D. - Scintigraphies cérébrales. Rev. Prat., 1971, 21, 12 bis, 21.2119-2135.

6. BELL R.L. - Cerebral blood flow measured with radioactives isotopes. Acta Radiol. Diagn., Stockholm, 1966, 5, 740-744.

7. BES A., MARC-VERGNES J.P.- Etude de la circulation cérébrale et mesure du débit sanguin cérébral chez l'homme. Utilisation des isotopes radio-actifs. Ann. Biol. Clin., Paris, oct.-déc. 1968, 26, 1071-97.

8. BILLET R., CREISSARD P., LAHELLEC M. - Etude du débit cérébral dans les ramollissements cérébraux. Neuro-chirurgie, déc.1968, 14, 957-969.

9. BLANQUET, SAFI N. - La radiocirculographie cérébrale. (communication personnelle).

10. CAHN J. - Action du LA 1221 sur des perturbations du métabolisme cérébral provoquées par une hyperventilation de trente minutes chez le chien. (communication personnelle).

11. CHARLET - Exploration de la circulation sanguine cérébrale.
Thèse, Toulouse, 1968.

12. CHICHE P. - Expertise clinique du LA 1221.

13. CRONGVIST S., INGVAR D.H., LASSEN N.A. - Quantitative measurements of regional cerebral blood flow to neuroradiological findings.
Acta radiol. diagn., Stockholm, 1966, 5, 560-566.

14. DELPLA M. - Contribution à l'étude du débit sanguin cérébral mesuré par le Krypton 85. Quelques applications cliniques et pharmacodynamiques.
Thèse, Toulouse, 1963, in 8°, 200 pages.

15. DENARDO G.L., GORTRON R.J. - Dynamic studies with radio isotopes.
J. Nucl. Med., May 1967, 8, 373-380.

16. DUCHENE-MARULLAZ - Etude tératologique du LA 1221 sur les lapins et rats.

17. ESPAGNO J. - Le débit sanguin cérébral.
Thèse, Toulouse, 1952.

18. ESPAGNO J., ARBUS L., BES A., BILLET R., GOUAZE A., FREREBEAU Ph., LAZORTHES Y., SALOMON G., SEYLAZ J., VLAHOVITCH B. - La circulation cérébrale. Du morphologique au fonctionnel normal ou pathologique.
Neuro-chirurgie, 2 mai 1969, tome 15 suppl.

19. ESPAGNO J., LAZORTHES Y. - La mesure du débit sanguin cérébral local de l'homme par l'injection intra-parenchymateuse de Xénon 133. Principes et premiers résultats.
Presse Méd., 10 sept. 1966, 74, 1881-1885.

20. FONTAINE J.L., FONTAINE R. - Etude de l'action vasodilatatrice du LA 1221 chez le chien.

21. FONTAINE R. - Symposium sur la circulation cérébrale.
Cahiers coll., Med., 1968, 9, 679.

22. GERAUD J. - Traitement des troubles chroniques de la circulation cérébrale.
Symposium Internationel sur la circulation cérébrale, oct. 1965, Paris, Editions Sandoz, 305-316.

23. GERAUD J., BESS A., DELPLA M. - L'hémodynamique cérébrale chez le vieillard.
Symposium de gériatrie, Paris, 2-3 mars 1968, Editions Sandoz, 99-109.

24. GERAUD J., BES A., MARC-VERGNES J.P. - Méthodes d'exploration de la circulation cérébrale.
Cah. Coll. Med. Hôp. Paris, Jul.1968, 9, 687-693.

25. GIANNI A.M. - Expertise pharmacologique du LA 1221.

26. GUIRADO G. - Etude de l'action thérapeutique des vasodilatateurs cérébraux au moyen des isotopes radio-actifs.
Thèse, Bordeaux, 1971.

27. HADJI-GHAZI-TEHRANT F. - Contribution à l'étude du traitement des artériopathies périphériques.
Thèse, Marseille, 1971.

28. HOEDT-RASMUSSEN K., SVEINSDOTTIR E., LASSEN N.A. - Regional cerebral blood flow in man determined by intra-arterial injection of radioactive inert gas.
Circ. Res. mar., 1966, 18, 237-247.

29. HUNTINGDON RESEARCH CENTRE - Etude tératologique du LA 1221 chez les souris.

30. HUNTINGDON RESEARCH CENTRE - Preliminary studies on Butalamine (LA 1221).
Cerebral blood flow.

31. INGVAR D.H., LASSEN N.A. - Methods for cerebral blood flow. Measurements in man.
Brit. J. Anaesth., 1965, 37, 216-224.

32. KAUFMANN H. - Expertise clinique du LA 1221.

33. KERBOEUF F., BOURHIS A. - Expérimentation du Surhème chez les artéritiques.
Travail du Centre de Rééducation de la Bourbonne, Aubagne.

34. KETY S.S., SCHMIDT C.F. - The nitrous oxide method for the quantitative determination of cerebral blood flow in man : theory procedure and normal values.
J. Clin. Invest., 1948, 27, 476-83.

35. LASSEN N.A. - La circulation cérébrale : étude physiologique.
Symposium International sur la circulation cérébrale. Paris, oct. 1965, Editions Sandoz, 47-50.

36. LASSEN N., INGVAR D. - Acquisitions modernes sur la circulation cérébrale (physiopathologie).
Cah. Coll. Med. Hôp., Paris, juil.1968, 9, 683-686.

37. LAZORTHES Y. - Contribution à l'étude des débits sanguins cérébraux locaux. Techniques et applications cliniques. Méthode par injection intraparenchymateuse de Xénon 133.
Thèse de Médecine, Toulouse, 1967.

38. LAZORTHES G. - Vascularisation et circulation cérébrales.
1 vol., 323 pages, Masson et Cie Edit., 1961.

39. LELUC R. - Expertise analytique du LA 1221.

40. MALAURIE M. - Quelques remarques concernant la radio-circulographie cérébrale et son intérêt.
Thèse de Médecine, Bordeaux, juil. 1970, n°175, 32 pages.

41. OBRIST W.D., THOMPSON Jr H.K., KING C.H., WANG H.S. - Determination of regional cerebral blood flow by inhalation of 133 Xénon.
Circula. Res., 1967, 20-1, 124-135.

42. PETER G., LAVIEUVILLE M., ISNARD F., NATHAN R. - Etude en double aveugle d'une thérapeutique des troubles vasculaires cérébraux chez le vieillard.
Gaz. Med., 1971, 78, 20-21.

43. RISER M. - La circulation cérébrale.
Revue Neurol., 1963, 65, 1061-1073.

44. ROBERTI A. - Influence d'un oxadiazole sur l'évolution de la détérioration mentale du vieillard.
Gaz. Med., 1971, 78, 19.

45. ROBERTI A. - Processus et méthode d'étude de la circulation cérébrale du vieillard sous vaso-dilatateur périphérique.
Thérapeutique,1969, 1041-1043.

46. ROSENTHALL L. - Detection of altered cerebral arterial blood flow using technetium 99m pertechnetate and the gamma-ray scintillation camera.
Radiology, apr. 1967, 88, 713-718.

47. SAFI N., DENECHAUD M., BLANQUET P. - Mesure du débit cérébral par injection I.V. de Xénon 133.
Bordeaux méd., 72, 8, 897-902.

48. STERNE J. - Expertise toxico-pharmacologique du LA 1221.

49. STERNE J. - Pharmacologie clinique et application thérapeutique du LA 1221.
Thérapie, 1969, 24, 745-755.

50. STERNE J., PELE M.F., HIRSCH C. - Effet pharmacologique du Phényl-3-dibutyl-amino-éthyl-amino-5-oxadiazole (LA 1221) en particulier sur les vaisseaux périphériques.
Thérapie, 1969, 24, 735-744.

51. TERRASSE J. - Expertise clinique du LA 1221.

---

*Editions BERGERET-2,rue Bergeret-Bordeaux - Tél.91.12.59*